

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION  
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international



(43) Date de la publication internationale  
25 mars 2004 (25.03.2004)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
WO 2004/024167 A2

(51) Classification internationale des brevets<sup>7</sup> :

A61K 31/716

Balma (FR). BURCELIN, Rémy [FR/FR]; 24, rue des  
Fauvettes, F-31520 Ramonville-Saint-Agne (FR).

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/FR2003/002705

(74) Mandataires : DEMACHY, Charles etc.; Gros-  
set-Fournier & Demachy S.a.r.l., 54, rue Saint-Lazare,  
F-75009 Paris (FR).

(22) Date de dépôt international :

12 septembre 2003 (12.09.2003)

(81) États désignés (national) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,  
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,  
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,  
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,  
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,  
MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,  
SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN,  
YU, ZA, ZM, ZW.

(25) Langue de dépôt :

français

(26) Langue de publication :

français

(30) Données relatives à la priorité :

02/11389 13 septembre 2002 (13.09.2002) FR

(84) États désignés (régional) : brevet ARIPO (GH, GM, KE,  
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet  
eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet  
européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,  
FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK,  
TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,  
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) :  
INSTITUT NATIONAL DE LA RECHERCHE  
AGRONOMIQUE [FR/FR]; 147, rue de l'Université,  
F-75338 Paris Cedex 07 (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : MONSAN,  
Pierre [FR/FR]; 22, Chemin de la Gravette, F-31700  
Mondonville (FR). VALET, Philippe [FR/FR]; 57, rue des  
Saules, F-31000 Toulouse (FR). REMAUD-SIMEON,  
Magali [FR/FR]; 1, rue Benjamin Charrier, F-31520  
Ramonville-Saint-Agne (FR). SAULNIER-BLACHE,  
Jean-Sébastien [FR/FR]; 35, rue du Gai Savoir, F-31130

Publiée :

— sans rapport de recherche internationale, sera republiée  
dès réception de ce rapport

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrévia-  
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et  
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de  
la Gazette du PCT.

(54) Title: USE OF PREBIOTICS FOR THE TREATMENT AND PREVENTION OF HYPERGLYCAEMIC SYNDROMES

(54) Titre : UTILISATION DE PREBIOTIQUES POUR LE TRAITEMENT ET LA PREVENTION DES SYNDROMES HYPER-  
GLYCEMIQUES

(57) Abstract: The invention relates to the use of prebiotics for the preparation of food or pharmaceutical compositions which are  
intended for the treatment and/or prevention of hyperglycaemic syndromes and, in particular, for the treatment of Type II diabetes  
and/or the prevention of the onset of Type II diabetes in patients with a predisposition to developing said type of diabetes. The  
invention also relates to the food and pharmaceutical compositions containing said prebiotics.

(57) Abrégé : L'invention concerne l'utilisation de prébiotiques pour la préparation de compositions alimentaires ou pharmaceu-  
tiques destinées au traitement et/ou à la prévention des syndromes hyperglycémiques et notamment au traitement du diabète de type  
II et/ou à la prévention de l'apparition d'un diabète de type II chez les sujets présentant une prédisposition à développer ce type de  
diabète, ainsi que les compositions alimentaires et pharmaceutiques contenant ces prébiotiques.

WO 2004/024167 A2

## UTILISATION DE PREBIOTIQUES POUR LE TRAITEMENT ET LA PREVENTION DES SYNDROMES HYPERGLYCEMIQUES

---

5

La présente invention a pour objet l'utilisation de prébiotiques afin de traiter et de prévenir les syndromes hyperglycémiques.

10 Les prébiotiques sont des composés alimentaires non-digestibles dégradés par les micro-organismes de la flore intestinale et dont la dégradation est responsable d'effets bénéfiques pour la santé de l'hôte. Les effets bénéfiques sur la santé sont dus à une stimulation sélective de la croissance et/ou de l'activité biologique de certains micro-organismes de la flore intestinale, notamment les bifodobactéries et les bactéries lactiques de la flore colique.

15 Les effets des prébiotiques sont principalement dus à la stimulation de la croissance des bifidobactéries (effet bifidogène). La stimulation de cette croissance permet d'abaisser le pH du colon, d'augmenter la production d'acides gras à chaîne courte, notamment le butyrate et le propionate, d'empêcher l'installation de micro-organismes pathogènes (effet barrière), d'augmenter la métabolisation de composés aminés potentiellement cancérigènes et la production de vitamine B.

20 L'utilisation des prébiotiques permet également de stimuler le système immunitaire grâce à la production d'acide lipothéichoïques par les bactéries, l'interaction de ces bactéries avec les plaques de Peyer et la stimulation de la circulation lymphocytaire périphérique.

25 Les prébiotiques favorisent également l'absorption digestive de minéraux, en particulier le calcium et le magnésium, ce qui permet d'envisager leur application potentielle dans le cadre du traitement de l'ostéoporose.

En l'état actuel les seuls prébiotiques clairement définis sont des sucres classés parmi les fibres alimentaires : les oligosaccharides (également appelés oligosides) non digestibles.

30 Les oligosaccharides sont des polymères d'oses de faible degré de polymérisation. Le nombre d'unité osidique est typiquement de 2 à 12 unités avec une moyenne à environ 3-5 unités. Les oses entrant dans la formation des oligosaccharides sont variés, on trouve notamment des hexoses comme le glucose, le galactose, et le fructose, mais également des pentoses comme le xylose.

Les oligosaccharides peuvent être constitués d'un seul type d'oses (homo-oligosides) ou d'un mélange (hétéro-oligosides). Les types de liaisons entre les unités osidiques sont multiples :  $\alpha(1 \rightarrow 2)$ ,  $\alpha(1 \rightarrow 4)$ ,  $\alpha(1 \rightarrow 6)$ ,  $\beta(1 \rightarrow 4)$ ,  $\beta(2 \rightarrow 1)$ .

Les oligosaccharides peuvent être issus : de la dégradation de polymères naturels tels que l'amidon ou l'inuline, d'extractions directes à partir de substances naturelles, comme le soja, ou de synthèses chimiques ou enzymatiques.

Les gluco-oligosaccharides (gluco-oligosides) (GOS) constituent une classe importante d'oligosaccharides. Il s'agit de l'ensemble des oligosaccharides constitués de l'enchaînement de glucoses suivant la formule générale  $(O-\alpha-D\text{-gucopyranosyl})_n$  ou  $n$  est un nombre entier de 2 à 10. Il est possible de différencier :

- les malto-oligosaccharides, issus de l'hydrolyse de l'amidon et répondant à la formule générale :  $[O-\alpha-D\text{-gucopyranosyl}-(1 \rightarrow 4)]_n$  où  $n$  vaut de 2 à 10,

- les isomalto-oligosaccharides, également issus de la transformation enzymatique d'hydrolysats d'amidon et répondant à la formule générale  $[O-\alpha-D\text{-gucopyranosyl}-(1 \rightarrow 6)]_n$  où  $n$  est un nombre entier de 2 à 10,

- les oligodextranes comportant des résidus glucose (Glu) reliés par des liaisons de type  $\alpha(1 \rightarrow 6)$  et comportant au moins une liaison de type  $\alpha(1 \rightarrow 2)$ . Ce type de polymère est obtenu par synthèse enzymatique, en particulier à partir de maltose et de saccharose en présence d'une glucosyltransférase. La formule générale de ce type de composé est  $[Glu \alpha(1 \rightarrow 2)] [Glu \alpha(1 \rightarrow 6)]_n [Glu \alpha(1 \rightarrow 4)]Glu$  ou  $n$  est un nombre entier de 1 à 10 et la position de la liaison  $\alpha(1 \rightarrow 2)$  se situe soit à l'extrémité non réductrice, soit se situe en ramification sur l'avant dernier glucose de la chaîne. La présence de cette liaison  $\alpha(1 \rightarrow 2)$  confère des propriétés particulières à cet oligosaccharide ; en effet le système digestif humain ne possède pas l'équipement enzymatique nécessaire à l'hydrolyse de ce type de liaison. La stabilité des oligodextranes possédant ce type de liaison leur permet donc aisément de transiter, sans être digérés, jusqu'au gros intestin où il peuvent servir de substrat spécifique à la flore microbienne colique. Ces polymères possèdent donc des caractéristiques les rattachant aux prébiotiques.

A titre d'illustration, des GOS sont plus particulièrement décrits dans la demande de brevet européen déposée le 2 août 1989, et publiée sous le numéro 0 325 872.

Quelques études sur les interactions des oligosaccharides avec le métabolisme glucidique ont été réalisées chez le diabétique non-insulino-dépendant et chez le sujet sain, et ont mis en évidence un possible impact sur la glucorégulation. Cependant,

l'effet des oligosaccharides prébiotiques sur les troubles du métabolisme glucidique et leur installation chez le sujet présentant une surcharge pondérale ou obèse ne sont pas connus.

5 Parmi les syndromes hyperglycémiques, le diabète de type II associé à une obésité, diabète sucré non-insulino-dépendant, constitue un problème de santé publique croissant dans les pays industrialisés, en grande partie à cause de la prévalence accrue de l'obésité, elle-même due à une alimentation trop riche.

10 La présente invention découle de la mise en évidence par les Inventeurs du fait que des souris soumises à un régime alimentaire hyper-lipidique et ayant reçu l'administration de prébiotiques ne présentent pas le phénomène d'intolérance au glucose que l'on détecte pour le groupe de souris témoins non traitées aux prébiotiques, et donc que ces souris traitées aux prébiotiques se comportent comme des individus sains et ne développent pas de diabète de type II, à la différence du groupe non traité.

15 La présente invention découle également de la mise en évidence par les Inventeurs que la glycémie de souris atteintes de diabète de type II pouvait être abaissée grâce à un traitement à base de prébiotiques.

20 Ainsi l'invention a principalement pour but de fournir des aliments, alicaments, nutraceutiques, ou médicaments, destinés au traitement et/ou à la prévention des syndromes hyperglycémiques et notamment au traitement du diabète de type II et/ou à la prévention de l'installation du diabète de type II chez les sujets à risque.

25 A ce titre, la présente invention a pour objet l'utilisation de prébiotiques pour la préparation de compositions alimentaires ou pharmaceutiques destinées au traitement et/ou à la prévention des syndromes hyperglycémiques et notamment au traitement du diabète de type II et/ou à la prévention de l'apparition d'un diabète de type II chez les sujets présentant une prédisposition à développer ce type de diabète, à savoir chez les sujets présentant des signes cliniques prédictifs de ce diabète, tels qu'une diminution de la tolérance au glucose, ou de la sensibilité à l'insuline, notamment chez les sujets présentant une prédisposition héréditaire à développer ce type de diabète, ou liée à leurs habitudes alimentaires, lesdits sujets étant atteints d'obésité, ou susceptibles de  
30 développer une obésité.

Par « prébiotique » on désigne des composés alimentaires non-digestibles dont l'effet bénéfique sur la santé est dû à une stimulation sélective de la croissance et/ou de l'activité biologique de certaine(s) bactérie(s) de la flore intestinale.

On désigne par « syndrome hyperglycémique » toute pathologie caractérisée par une glycémie anormalement élevée, c'est-à-dire toute pathologie caractérisée par une glycémie à jeun supérieure à environ 7,6 mmol/l. Les syndromes hyperglycémiques comprennent notamment les diabètes de type I et II.

5 L'invention a plus particulièrement pour objet l'utilisation susmentionnée, d'un ou plusieurs prébiotiques choisis parmi les compositions d'oligosaccharides non digestibles comprenant des enchaînements d'oses identiques ou différents, et dont le degré de polymérisation varie entre 2 et 10, et de préférence entre 3 et 8.

10 Avantageusement, les oses des compositions oligosaccharidiques susmentionnées sont choisis parmi le glucose, le fructose, le galactose, le xylose, le mannose, le rhamnose et le fucose.

L'invention concerne plus particulièrement l'utilisation susmentionnée de prébiotiques choisis parmi :

15 - les gluco-oligosaccharides (GOS), à savoir des polymères de glucose de formule générale  $[O-\alpha-D\text{-glucopyranosyl}]_n$  où n est un nombre entier de 2 à 10, et de préférence de 3 à 8, tels que les polymères de formule générale  $[O-\alpha-D\text{-glucopyranosyl-(1}\rightarrow\text{2)}][O-\alpha-D\text{-glucopyranosyl-(1}\rightarrow\text{6)}]_n[O-\alpha-D\text{-glucopyranosyl-(1}\rightarrow\text{4)}]O-D\text{-glucopyranose}$  où n est un nombre entier de 1 à 10, et la position de la liaison  $\alpha(1\rightarrow2)$  se situe soit à l'extrémité non réductrice, soit se situe en ramification sur l'avant dernier glucose de la chaîne, ou les polymères de type malto-oligosaccharides de formule générale  $[O-\alpha-D\text{-glucopyranosyl-(1}\rightarrow\text{4)}]_n$  où n est un nombre entier de 2 à 10, ou les isomalto-oligosaccharides de formule générale  $[O-\alpha-D\text{-glucopyranosyl-(1}\rightarrow\text{6)}]_n$  où n est un nombre entier de 2 à 10,

25 - les fructo-oligosaccharides (FOS) de formule générale  $O-\alpha-D\text{-glucopyranosyl-(1}\rightarrow\text{2)}-[O-\beta-D\text{-fructofuranosyl-(1}\rightarrow\text{2)}]_n$  ou  $[O-\beta-D\text{-fructofuranosyl-(1}\rightarrow\text{2)}]_m$  où n est un nombre entier de 2 à 9, et m est un nombre entier de 1 à 9,

- les galacto-oligosaccharides de formule générale  $O-\alpha-D\text{-glucopyranosyl-(1}\rightarrow\text{4)}-[O-\beta-D\text{-galactopyranosyl-(1}\rightarrow\text{6)}]_n$  où n est un nombre entier de 2 à 5,

30 - les xylo-oligosaccharides de formule générale  $[O-\beta\text{-xylofuranosyl-(1}\rightarrow\text{4)}]_n$  où n est un nombre entier de 2 à 9,

- les oligosaccharides de soja tels que le raffinose de formule  $O-\alpha-D\text{-galactopyranosyl-(1}\rightarrow\text{6)}-O-\alpha-D\text{-glucopyranosyl-(1}\rightarrow\text{2)}-O-\beta-D\text{-fructofuranoside}$  et le

stachyose de formule  $[O-\alpha-D\text{-galactopyranosyl-(1}\rightarrow\text{6)}]_2-O-\alpha-D\text{-glucopyranosyl-(1}\rightarrow\text{2)}-O-\beta-D\text{-fructofuranoside}$ ,

- le lactulose de formule  $O-\beta-D\text{-galactopyranosyl-(1}\rightarrow\text{4)}-O-\beta-D\text{-fructofuranose}$ ,
- le lactosaccharose de formule  $O-\beta-D\text{-galactopyranosyl-(1}\rightarrow\text{4)}-O-\alpha-D\text{-glucopyranosyl-(1}\rightarrow\text{2)}-O-\beta-D\text{-fructofuranoside}$ .

L'invention a de préférence pour objet l'utilisation susmentionnée de prébiotiques choisis parmi les gluco-oligosaccharides (GOS) tels que définis ci-dessus, et plus particulièrement des GOS décrits dans la demande de brevet européen déposée le 2 août 1989, et publiée sous le numéro 0 325 872.

A ce titre, l'invention a plus particulièrement pour objet l'utilisation susmentionnée de la composition de gluco-oligosaccharides (GOS) suivante (teneur en matière sèche) :

- fructose : moins de 1%,
- glucose : moins de 4%,
- disaccharides (maltose, leucrose, sacharose) : de 9 à 11%,
- trisaccharides (panose, maltotriose) : de 9 à 11%,
- GOS de degré de polymérisation 4 : de 5 à 7%,
- GOS\* de degré de polymérisation 4 : de 8 à 10%,
- GOS de degré de polymérisation 5 : de 18 à 22%,
- GOS de degré de polymérisation supérieur à 5 : de 36 à 44%,

chaque GOS comportant une liaison glycosidique  $\alpha(1\rightarrow2)$  se situant soit à l'extrémité non réductrice, soit se situant en ramification sur l'avant dernier glucose de la chaîne, excepté le GOS\* marqué par un astérisque qui n'en contient pas.

Selon un mode de réalisation particulier, les GOS de la composition ci-dessus correspondent à la formule générale  $[Glu \alpha(1\rightarrow2)] [Glu \alpha(1\rightarrow6)]_n [Glu \alpha(1\rightarrow4)]Glu$  ( $n \geq 1$ ), la liaison glycosidique  $\alpha(1\rightarrow2)$  se situant soit à l'extrémité non réductrice, soit se situant en ramification sur l'avant dernier glucose de la chaîne, excepté pour le GOS\* (marqué par un astérisque) qui correspond à la formule générale  $[Glu \alpha(1\rightarrow6)]_n [Glu \alpha(1\rightarrow4)]Glu$  ( $n = 2$ ).

L'invention concerne également l'utilisation susmentionnée de prébiotiques tels que définis ci-dessus, à raison d'environ 10 à 30 g/jour, jusqu'à environ 100 g/jour dans le cas de l'utilisation de GOS.

L'invention a également pour objet les compositions alimentaires, additifs nutritionnels, alicaments, ou nutraceutiques, comprenant un ou plusieurs prébiotiques, et destinés à l'alimentation des sujets atteints de syndrome hyperglycémique et/ou risquant de développer ce syndrome, dans le cadre du traitement et/ou de la prévention des syndromes hyperglycémiques, et notamment à l'alimentation des sujets atteints de diabète de type II dans le cadre du traitement de cette pathologie et/ou à l'alimentation des sujets atteints d'obésité, ou susceptibles de développer une obésité, et présentant une prédisposition à développer ce type de diabète, à savoir chez les sujets présentant des signes cliniques prédictifs de ce diabète, tels qu'une diminution de la tolérance au glucose, ou de la sensibilité à l'insuline, notamment chez les sujets présentant une prédisposition héréditaire à développer ce type de diabète, ou liée à leurs habitudes alimentaires, dans le cadre de la prévention de l'apparition d'un diabète de type II chez ces sujets.

A ce titre, l'invention concerne plus particulièrement les compositions alimentaires, additifs nutritionnels, alicaments ou nutraceutiques, susmentionnés, comprenant un ou plusieurs prébiotiques choisis parmi les compositions d'oligosaccharides non digestibles comprenant des enchaînements d'oses identiques ou différents, et dont le degré de polymérisation varie entre 2 et 10, et de préférence entre 3 et 8.

L'invention concerne plus particulièrement toute composition alimentaire, additif nutritionnel, alicament ou nutraceutique, tels que définis ci-dessus, caractérisés en ce que les oses des compositions oligosaccharidiques sont choisis parmi le glucose, le fructose, le galactose, le xylose, le mannose, le rhamnose et le fucose.

L'invention a également pour objet toute composition alimentaire, additif nutritionnel, alicament ou nutraceutique, tels que définis ci-dessus, caractérisés en ce que les prébiotiques sont choisis parmi :

- les gluco-oligosaccharides (GOS), à savoir des polymères de glucose de formule générale  $[O-\alpha-D\text{-glucopyranosyl}]_n$  où  $n$  est un nombre entier de 2 à 10, et de préférence de 3 à 8, tels que les polymères de formule générale  $[O-\alpha-D\text{-glucopyranosyl}-(1\rightarrow2)][O-\alpha-D\text{-glucopyranosyl}-(1\rightarrow6)]_n[O-\alpha-D\text{-glucopyranosyl}-(1\rightarrow4)]O-D\text{-glucopyranose}$  où  $n$  est un nombre entier de 1 à 10, et la position de la liaison  $\alpha(1\rightarrow2)$  se situe soit à l'extrémité non réductrice, soit se situe en ramification sur l'avant dernier glucose de la chaîne, ou les polymères de type malto-oligosaccharides de formule générale  $[O-\alpha-D\text{-}$

glucopyranosyl-(1→4)]<sub>n</sub> où n est un nombre entier de 2 à 10, ou les isomalto-oligosaccharides de formule générale [O-α-D-glucopyranosyl-(1→6)]<sub>n</sub> où n est un nombre entier de 2 à 10,

- les fructo-oligosaccharides (FOS) de formule générale O-α-D-glucopyranosyl-(1→2)-[O-β-D-fructofuranosyl-(1→2)]<sub>n</sub> ou [O-β-D-fructofuranosyl-(1→2)]<sub>m</sub> où n est un nombre entier de 2 à 9, et m est un nombre entier de 1 à 9,

- les galacto-oligosaccharides de formule générale O-α-D-glucopyranosyl-(1→4)-[O-β-D-galactopyranosyl-(1→6)]<sub>n</sub> où n est un nombre entier de 2 à 5,

- les xylo-oligosaccharides de formule générale [O-β-xylofuranosyl-(1→4)]<sub>n</sub> où n est un nombre entier de 2 à 9,

- les oligosaccharides de soja tels que le raffinose de formule O-α-D-galactopyranosyl-(1→6)-O-α-D-glucopyranosyl-(1→2)-O-β-D-fructofuranoside et le stachyose de formule [O-α-D-galactopyranosyl-(1→6)]<sub>2</sub>-O-α-D-glucopyranosyl-(1→2)-O-β-D-fructofuranoside,

- le lactulose de formule O-β-D-galactopyranosyl-(1→4)-O-β-D-fructofuranose,

- le lactosaccharose de formule O-β-D-galactopyranosyl-(1→4)-O-α-D-glucopyranosyl-(1→2)-O-β-D-fructofuranoside.

Des compositions alimentaires, additifs nutritionnels, alicaments ou nutraceutiques, tels que définis ci-dessus, et préférés dans le cadre de la présente invention, sont caractérisés en ce que les prébiotiques sont choisis parmi les gluco-oligosaccharides (GOS) susmentionnés.

A ce titre, l'invention a plus particulièrement pour objet la composition alimentaire, additif nutritionnel, alicament ou nutraceutique, tels que définis ci-dessus, caractérisés en ce que la composition de gluco-oligosaccharides (GOS) est la suivante (teneur en matière sèche) :

- fructose : moins de 1%,
- glucose : moins de 4%,
- disaccharides (maltose, leucrose, sacharose) : de 9 à 11%,
- trisaccharides (panose, maltotriose) : de 9 à 11%,
- GOS de degré de polymérisation 4 : de 5 à 7%,
- GOS\* de degré de polymérisation 4 : de 8 à 10%,
- GOS de degré de polymérisation 5 : de 18 à 22%,
- GOS de degré de polymérisation supérieur à 5 : de 36 à 44%,



chaque GOS comportant une liaison glycosidique  $\alpha(1\rightarrow2)$  se situant soit à l'extrémité non réductrice, soit se situant en ramification sur l'avant dernier glucose de la chaîne, excepté le GOS\* marqué par un astérisque qui n'en contient pas.

Selon un mode de réalisation particulier les GOS de la composition ci-dessus correspondent à la formule générale  $[\text{Glu } \alpha(1\rightarrow2)] [\text{Glu } \alpha(1\rightarrow6)]_n [\text{Glu } \alpha(1\rightarrow4)]\text{Glu}$  ( $n \geq 1$ ), la liaison glycosidique  $\alpha(1\rightarrow2)$  se situant soit à l'extrémité non réductrice, soit se situant en ramification sur l'avant dernier glucose de la chaîne, excepté pour le GOS\* (marqué par un astérisque) qui correspond à la formule générale  $[\text{Glu } \alpha(1\rightarrow6)]_n [\text{Glu } \alpha(1\rightarrow4)]\text{Glu}$  ( $n = 2$ ).

L'invention concerne également toute composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle comprend un ou plusieurs prébiotiques en association avec un véhicule pharmaceutiquement acceptable.

L'invention concerne plus particulièrement toute composition pharmaceutique telle que définie ci-dessus, caractérisée en ce qu'elle comprend un ou plusieurs prébiotiques choisis parmi les compositions d'oligosaccharides non digestibles comprenant des enchaînements d'oses identiques ou différents, et dont le degré de polymérisation varie entre 2 et 10, et de préférence entre 3 et 8.

L'invention a plus particulièrement pour objet toute composition pharmaceutique telle que définie ci-dessus, caractérisée en ce que les oses des compositions oligosaccharidiques sont choisis parmi le glucose, le fructose, le galactose, le xylose, le mannose, le rhamnose et le fucose.

L'invention concerne plus particulièrement encore, toute composition pharmaceutique telle que définie ci-dessus, caractérisée en ce que les prébiotiques sont choisis parmi :

- les gluco-oligosaccharides (GOS), à savoir des polymères de glucose de formule générale  $[\text{O-}\alpha\text{-D-glucopyranosyl}]_n$  où  $n$  est un nombre entier de 2 à 10, et de préférence de 3 à 8, tels que les polymères de formule générale  $[\text{O-}\alpha\text{-D-glucopyranosyl-(1}\rightarrow2)] [\text{O-}\alpha\text{-D-glucopyranosyl-(1}\rightarrow6)]_n [\text{O-}\alpha\text{-D-glucopyranosyl-(1}\rightarrow4)]\text{O-D-glucopyranose}$  où  $n$  est un nombre entier de 1 à 10, et la position de la liaison  $\alpha(1\rightarrow2)$  se situe soit à l'extrémité non réductrice, soit se situe en ramification sur l'avant dernier glucose de la chaîne, ou les polymères de type malto-oligosaccharides de formule générale  $[\text{O-}\alpha\text{-D-glucopyranosyl-(1}\rightarrow4)]_n$  où  $n$  est un nombre entier de 2 à 10, ou les isomalto-

oligosaccharides de formule générale  $[O-\alpha-D\text{-glucopyranosyl-(1}\rightarrow\text{6)}]_n$  où  $n$  est un nombre entier de 2 à 10,

- les fructo-oligosaccharides (FOS) de formule générale  $O-\alpha-D\text{-glucopyranosyl-(1}\rightarrow\text{2)-[O-}\beta\text{-D-fructofuranosyl-(1}\rightarrow\text{2)}]_n$  ou  $[O-\beta\text{-D-fructofuranosyl-(1}\rightarrow\text{2)}]_m$  où  $n$  est un nombre entier de 2 à 9, et  $m$  est un nombre entier de 1 à 9,

- les galacto-oligosaccharides de formule générale  $O-\alpha-D\text{-glucopyranosyl-(1}\rightarrow\text{4)-[O-}\beta\text{-D-galactopyranosyl-(1}\rightarrow\text{6)}]_n$  où  $n$  est un nombre entier de 2 à 5,

- les xyloligosaccharides de formule générale  $[O-\beta\text{-xylofuranosyl-(1}\rightarrow\text{4)}]_n$  où  $n$  est un nombre entier de 2 à 9,

- les oligosaccharides de soja tels que le raffinose de formule  $O-\alpha-D\text{-galactopyranosyl-(1}\rightarrow\text{6)-O-}\alpha\text{-D-glucopyranosyl-(1}\rightarrow\text{2)-O-}\beta\text{-D-fructofuranoside}$  et le stachyose de formule  $[O-\alpha-D\text{-galactopyranosyl-(1}\rightarrow\text{6)}]_2\text{-O-}\alpha\text{-D-glucopyranosyl-(1}\rightarrow\text{2)-O-}\beta\text{-D-fructofuranoside}$ ,

- le lactulose de formule  $O-\beta\text{-D-galactopyranosyl-(1}\rightarrow\text{4)-O-}\beta\text{-D-fructofuranose}$ ,

- le lactosaccharose de formule  $O-\beta\text{-D-galactopyranosyl-(1}\rightarrow\text{4)-O-}\alpha\text{-D-glucopyranosyl-(1}\rightarrow\text{2)-O-}\beta\text{-D-fructofuranoside}$ .

L'invention a plus particulièrement pour objet toute composition pharmaceutique telle que définie ci-dessus, caractérisée en ce que les prébiotiques sont choisis parmi les gluco-oligosaccharides (GOS) susmentionnés.

A ce titre, l'invention concerne plus particulièrement toute composition pharmaceutique telle que définie ci-dessus, caractérisée en ce que la composition de gluco-oligosaccharides (GOS) est la suivante (teneur en matière sèche) :

- fructose : moins de 1%,

- glucose : moins de 4%,

- disaccharides (maltose, leucrose, saccharose) : de 9 à 11%,

- trisaccharides (panose, maltotriose) : de 9 à 11%,

- GOS de degré de polymérisation 4 : de 5 à 7%,

- GOS\* de degré de polymérisation 4 : de 8 à 10%,

- GOS de degré de polymérisation 5 : de 18 à 22%,

- GOS de degré de polymérisation supérieur à 5 : de 36 à 44%,

chaque GOS comportant une liaison glycosidique  $\alpha(1\rightarrow2)$  se situant soit à l'extrémité non réductrice, soit se situant en ramification sur l'avant dernier glucose de la chaîne, excepté le GOS\* marqué par un astérisque qui n'en contient pas.

Selon un mode de réalisation particulier les GOS de la composition ci-dessus correspondent à la formule générale  $[\text{Glu } \alpha(1 \rightarrow 2)] [\text{Glu } \alpha(1 \rightarrow 6)]_n [\text{Glu } \alpha(1 \rightarrow 4)]\text{Glu}$  ( $n \geq 1$ ), la liaison glycosidique  $\alpha(1 \rightarrow 2)$  se situant soit à l'extrémité non réductrice, soit se situant en ramification sur l'avant dernier glucose de la chaîne, excepté pour le GOS\* (marqué par un astérisque) qui correspond à la formule générale  $[\text{Glu } \alpha(1 \rightarrow 6)]_n [\text{Glu } \alpha(1 \rightarrow 4)]\text{Glu}$  ( $n = 2$ ).

Avantageusement les compositions pharmaceutiques susmentionnées se présentent sous une forme administrable par voie orale.

De préférence, les compositions pharmaceutiques susmentionnées sont destinées à être administrées à raison d'environ 10 à 30 g/jour, jusqu'à environ 100 g/jour dans le cas de l'utilisation de GOS.

L'invention sera davantage illustrée à l'aide de la description détaillée qui suit, du traitement et de la prévention de l'installation d'un diabète de type II chez des souris soumises à un régime hyper-lipidique et traitées par des prébiotiques tels que définis ci-dessus.

## **DESCRIPTION DES FIGURES**

### **Figure 1**

Le graphe de la figure 1 représente l'évolution de la glycémie (en ordonnée, g/l), en fonction du temps (en abscisse, min.), suite à l'injection intra-péritonéale de glucose (1 g/kg) à des souris soumises à un régime hyperlipidique. Les valeurs moyennes de la glycémie de 6 souris témoins sont représentées par des carrés blancs, les valeurs correspondant à 6 souris dont le régime alimentaire était supplémenté en GOS sont représentées par des cercles noirs.

### **Figure 2**

Le graphe de la figure 2 représente l'évolution de la glycémie (en ordonnée, mM), en fonction du temps (en abscisse, min.), suite à l'administration orale de glucose (1 g/kg, temps 0 min.) à des souris atteinte de diabète de type II. Les valeurs moyennes de la glycémie de 15 souris témoins sont représentées par des carrés blancs, les valeurs correspondant à 15 souris auxquelles ont été administrés des GOS (temps -15 min.) sont représentées par des cercles noirs.

## **EXEMPLES**

### **Exemple 1**

*Prévention de l'installation du diabète de type II par traitement chronique aux GOS*

#### **I. Protocole expérimental**

##### **1. Installation de l'obésité**

12 souris femelles C57B6 âgées de 8 semaines ont été soumises à un régime hyper-lipidique durant 20 semaines.

La ration alimentaire, fournie *ad libitum*, comprenait (en %) :

Amidon de maïs :	20
Saindoux :	20
Caséine :	20
Maltodextrine :	2
Saccharose :	22
Cellulose :	5
Vitamines :	1
CM205b :	7
Huile de soja :	3

##### **2. Traitement chronique aux gluco-oligosaccharides (GOS)**

Les souris ont été séparées en 4 groupes de 3 souris comprenant 2 groupes de souris traitées et 2 groupes de souris témoins.

Durant toute la durée du régime hyper-lipidique les souris traitées ont reçu dans leur eau de boisson 1,5 g/kg/j d'une composition de gluco-oligosaccharides, soit 45 mg/j/souris, ce qui correspond à l'ajout de 1g de produit par semaine et par cage dans 100 mL d'eau.

La prise hydrique et la prise alimentaire ont été vérifiées et la prise de poids a fait l'objet d'une mesure hebdomadaire.

La composition de gluco-oligosaccharide (BioEurope-Solabia) fournie est la suivante (teneur en % de matière sèche) :

Sucre	Teneur en matière sèche (en %)
fructose	moins de 1
glucose	moins de 4
disaccharides (maltose, leucrose, sacharose)	de 9 à 11
trisaccharides (panose, maltotriose)	9 à 11
GOS (d.p. 4)	5 à 7
GOS* (d.p. 4)	8 à 10
GOS (d.p. 5)	18 à 22
GOS (d.p. >5)	36 à 44

Les GOS utilisés correspondent à la formule générale  $[Glu \alpha(1 \rightarrow 2)] [Glu \alpha(1 \rightarrow 6)]_n [Glu \alpha(1 \rightarrow 4)] Glu$ , la liaison glycosidique  $\alpha(1 \rightarrow 2)$  se situant soit à l'extrémité non réductrice, soit se situant en ramification sur l'avant dernier glucose de la chaîne, excepté pour le GOS\* (marqué par un astérisque) qui ne contient pas de liaison  $\alpha(1 \rightarrow 2)$ .

### 3. Mesures à 20 semaines

Au terme des 20 semaines diverses mesures ont été réalisées :

- les urines ont été recueillies sur 24h afin de mesurer la glucosurie à l'aide d'un appareil *diaburtest 5000* (Roche)
- la glycémie à jeun a été mesurée à l'aide d'un appareil *Glucotrend plus* (Roche)
- les souris ont été soumises à un test de tolérance au glucose : injection intrapéritonéale de glucose à raison de 1 g/kg et suivi de la glycémie sur 120 min. à l'aide d'un appareil *Glucotrend plus* (Roche) (voir **Figure 1**).
- après sacrifice des souris les principaux tissus impliqués dans la glycorégulation (sang, foie, tissu adipeux, muscle, rein) ont été prélevés.

## II. Résultats

Les contrôles réalisés montrent que la surcharge pondérale des animaux témoins et traités sont semblables et les dépôts graisseux équivalents. De plus la glucosurie et la glycémie à jeun sont normales, ce qui indique que l'installation du diabète lié à l'obésité n'est pas réalisée.

Le test de tolérance au glucose (**Figure 1**) indique en revanche que les souris témoins présentent une résistance au glucose alors que ce phénomène est significativement corrigé chez les souris traitées.

L'intolérance au glucose est considérée comme un des premiers symptômes de l'installation du diabète de type II. Il apparaît donc que le traitement aux gluco-oligosaccharides est suffisant pour éviter l'installation de ce diabète dans un modèle murin d'obésité.

## **Exemple 2**

### ***Traitement du diabète de type II par traitement aigu aux GOS***

#### **I. Protocole expérimental**

##### **1. Installation du diabète de type II**

30 souris mâles C57B6 âgées de 12 semaines ont été soumises à un régime hyperlipidique durant 8 semaines.

La ration alimentaire, fournie *ad libitum*, comprenait (en %) :

Caséine :	37
Cellulose :	10
Vitamines :	1
Huile de maïs :	14,5
Saindoux :	35
Sels minéraux :	2,5

L'installation du diabète de type II a été vérifiée par la mesure de la glycémie à jeun ainsi que par un test de tolérance au glucose, selon les procédures décrite dans l'Exemple 1.

##### **2. Traitement aigu aux gluco-oligosaccharides (GOS)**

Les souris diabétiques ont été séparée en 2 groupes de 15 souris chacune. Le premier groupe a été traité par une administration orale de 1,5 g/kg d'une composition de GOS identique à celle utilisée dans l'exemple 1, le deuxième groupe n'a pas reçu de GOS. 15 minutes après, une administration orale de 1 g/kg de glucose a été effectuée pour les deux groupes.

La glycémie a été mesurée avant l'administration de GOS (-15 min.), avant celle de glucose (0 min.), puis aux temps 15, 30 et 60 min. après l'administration de glucose (voir **Figure 2**)

## **II. Résultats**

5 L'administration orale du mélange de GOS induit une diminution plus rapide et plus marquée de la glycémie significative 30 min. après l'administration de glucose (**Figure 2**). L'administration orale d'un mélange de GOS réduit l'intolérance au glucose des souris diabétiques.

Par conséquent, en plus de leur rôle dans la prévention de l'installation du diabète de type II, il apparaît que les GOS permettent d'abaisser la glycémie dans un modèle murin de diabète de type II.

## REVENDICATIONS

1. Utilisation de prébiotiques pour la préparation de compositions alimentaires ou pharmaceutiques destinées au traitement et/ou à la prévention des syndromes hyperglycémiques et notamment au traitement du diabète de type II et/ou à la prévention de l'apparition d'un diabète de type II chez les sujets présentant une prédisposition à développer ce type de diabète, à savoir chez les sujets présentant des signes cliniques prédictifs de ce diabète, tels qu'une diminution de la tolérance au glucose, ou de la sensibilité à l'insuline, notamment chez les sujets présentant une prédisposition héréditaire à développer ce type de diabète, ou liée à leurs habitudes alimentaires, lesdits sujets étant atteints d'obésité, ou susceptibles de développer une obésité.

2. Utilisation selon la revendication 1, d'un ou plusieurs prébiotiques choisis parmi les compositions d'oligosaccharides non digestibles comprenant des enchaînements d'oses identiques ou différents, et dont le degré de polymérisation varie entre 2 et 10, et de préférence entre 3 et 8.

3. Utilisation selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce que les oses des compositions oligosaccharidiques sont choisis parmi le glucose, le fructose, le galactose, le xylose, le mannose, le rhamnose et le fucose.

4. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que les prébiotiques sont choisis parmi :

- les gluco-oligosaccharides (GOS), à savoir des polymères de glucose de formule générale  $[O-\alpha-D\text{-glucopyranosyl}]_n$  où  $n$  est un nombre entier de 2 à 10, et de préférence de 3 à 8, tels que les polymères de formule générale  $[O-\alpha-D\text{-glucopyranosyl}-(1\rightarrow2)][O-\alpha-D\text{-glucopyranosyl}-(1\rightarrow6)]_n[O-\alpha-D\text{-glucopyranosyl}-(1\rightarrow4)]O-D\text{-glucopyranose}$  où  $n$  est un nombre entier de 1 à 10, et la position de la liaison  $\alpha(1\rightarrow2)$  se situe soit à l'extrémité non réductrice, soit se situe en ramification sur l'avant dernier glucose de la chaîne, ou les polymères de type malto-oligosaccharides de formule générale  $[O-\alpha-D\text{-glucopyranosyl}-(1\rightarrow4)]_n$  où  $n$  est un nombre entier de 2 à 10, ou les isomalto-



oligosaccharides de formule générale  $[O-\alpha-D\text{-glucopyranosyl-(1}\rightarrow\text{6)}]_n$  où  $n$  est un nombre entier de 2 à 10,

- les fructo-oligosaccharides (FOS) de formule générale  $O-\alpha-D\text{-glucopyranosyl-(1}\rightarrow\text{2)}-[O-\beta-D\text{-fructofuranosyl-(1}\rightarrow\text{2)}]_n$  ou  $[O-\beta-D\text{-fructofuranosyl-(1}\rightarrow\text{2)}]_m$  où  $n$  est un nombre entier de 2 à 9, et  $m$  est un nombre entier de 1 à 9,

- les galacto-oligosaccharides de formule générale  $O-\alpha-D\text{-glucopyranosyl-(1}\rightarrow\text{4)}-[O-\beta-D\text{-galactopyranosyl-(1}\rightarrow\text{6)}]_n$  où  $n$  est un nombre entier de 2 à 5,

- les xylo-oligosaccharides de formule générale  $[O-\beta\text{-xylofuranosyl-(1}\rightarrow\text{4)}]_n$  où  $n$  est un nombre entier de 2 à 9,

- les oligosaccharides de soja tels que le raffinose de formule  $O-\alpha-D\text{-galactopyranosyl-(1}\rightarrow\text{6)}-O-\alpha-D\text{-glucopyranosyl-(1}\rightarrow\text{2)}-O-\beta-D\text{-fructofuranoside}$  et le stachyose de formule  $[O-\alpha-D\text{-galactopyranosyl-(1}\rightarrow\text{6)}]_2-O-\alpha-D\text{-glucopyranosyl-(1}\rightarrow\text{2)}-O-\beta-D\text{-fructofuranoside}$ ,

- le lactulose de formule  $O-\beta-D\text{-galactopyranosyl-(1}\rightarrow\text{4)}-O-\beta-D\text{-fructofuranose}$ ,

- le lactosaccharose de formule  $O-\beta-D\text{-galactopyranosyl-(1}\rightarrow\text{4)}-O-\alpha-D\text{-glucopyranosyl-(1}\rightarrow\text{2)}-O-\beta-D\text{-fructofuranoside}$ .

5. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisée en ce que les prébiotiques sont choisis parmi les gluco-oligosaccharides (GOS).

6. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisée en ce que la composition de gluco-oligosaccharides (GOS) est la suivante (teneur en matière sèche) :

- fructose : moins de 1%,

- glucose : moins de 4%,

- disaccharides (maltose, leucrose, saccharose) : de 9 à 11%,

- trisaccharides (panose, maltotriose) : de 9 à 11%,

- GOS de degré de polymérisation 4 : de 5 à 7%,

- GOS\* de degré de polymérisation 4 : de 8 à 10%,

- GOS de degré de polymérisation 5 : de 18 à 22%,

- GOS de degré de polymérisation supérieur à 5 : de 36 à 44%,

chaque GOS comportant une liaison glycosidique  $\alpha(1\rightarrow2)$  à son extrémité non-réductrice ou portée par l'avant dernier glucose, excepté le GOS\* marqué par un astérisque qui n'en contient pas.

7. Utilisation de prébiotiques selon l'une des revendications 1 à 6, à raison d'environ 10 à 30 g/jour, jusqu'à environ 100 g/jour dans le cas de l'utilisation de GOS.

5 8. Composition alimentaire, additif nutritionnel, alicament, ou nutraceutique, comprenant un ou plusieurs prébiotiques, et destiné à l'alimentation des sujet atteints de syndrome hyperglycémique et/ou risquant de développer ce syndrome, dans le cadre du traitement et/ou de la prévention des syndromes hyperglycémiques, et notamment à l'alimentation des sujets atteints de diabète de type II dans le cadre du traitement de  
10 cette pathologie et/ou à l'alimentation des sujets atteints d'obésité, ou susceptibles de développer une obésité, et présentant une prédisposition à développer ce type de diabète, à savoir chez les sujets présentant des signes cliniques prédictifs de ce diabète, tels qu'une diminution de la tolérance au glucose, ou de la sensibilité à l'insuline, notamment chez les sujets présentant une prédisposition héréditaire à développer ce  
15 type de diabète, ou liée à leurs habitudes alimentaires, dans le cadre de la prévention de l'apparition d'un diabète de type II chez ces sujets.

9. Composition alimentaire, additif nutritionnel, alicament ou nutraceutique, selon la revendication 8, comprenant un ou plusieurs prébiotiques choisis parmi les  
20 compositions d'oligosaccharides non digestibles comprenant des enchaînements d'oses identiques ou différents, et dont le degré de polymérisation varie entre 2 et 10, et de préférence entre 3 et 8.

10. Composition alimentaire, additif nutritionnel, alicament ou  
25 nutraceutique, selon la revendication 8 ou 9, caractérisée en ce que les oses des compositions oligosaccharidiques sont choisis parmi le glucose, le fructose, le galactose, le xylose, le mannose, le rhamnose et le fucose.

11. Composition alimentaire, additif nutritionnel, alicament ou  
30 nutraceutique, selon l'une des revendications 8 à 10, caractérisée en ce que les prébiotiques sont choisis parmi :

- les gluco-oligosaccharides (GOS), à savoir des polymères de glucose de formule générale  $[O-\alpha-D\text{-glucopyranosyl}]_n$  où  $n$  est un nombre entier de 2 à 10, et de préférence de 3 à 8, tels que les polymères de formule  $[O-\alpha-D\text{-glucopyranosyl}-(1\rightarrow2)][O-\alpha-D\text{-}$

glucopyranosyl-(1→6)]<sub>n</sub>[O-α-D-glucopyranosyl-(1→4)]O-D-glucopyranose où n est un nombre entier de 1 à 10, et la position de la liaison α(1→2) se situe soit à l'extrémité non réductrice, soit se situe en ramification sur l'avant dernier glucose de la chaîne, ou les polymères de type malto-oligosaccharides de formule générale [O-α-D-glucopyranosyl-(1→4)]<sub>n</sub> où n est un nombre entier de 2 à 10, ou les isomalto-oligosaccharides de formule générale [O-α-D-glucopyranosyl-(1→6)]<sub>n</sub> où n est un nombre entier de 2 à 10,

- les fructo-oligosaccharides (FOS) de formule générale O-α-D-glucopyranosyl-(1→2)-[O-β-D-fructofuranosyl-(1→2)]<sub>n</sub> ou [O-β-D-fructofuranosyl-(1→2)]<sub>m</sub> où n est un nombre entier de 2 à 9, et m est un nombre entier de 1 à 9,

- les galacto-oligosaccharides de formule générale O-α-D-glucopyranosyl-(1→4)-[O-β-D-galactopyranosyl-(1→6)]<sub>n</sub> où n est un nombre entier de 2 à 5,

- les xylo-oligosaccharides de formule générale [O-β-xylofuranosyl-(1→4)]<sub>n</sub> où n est un nombre entier de 2 à 9,

- les oligosaccharides de soja tels que le raffinose de formule O-α-D-galactopyranosyl-(1→6)-O-α-D-glucopyranosyl-(1→2)-O-β-D-fructofuranoside et le stachyose de formule [O-α-D-galactopyranosyl-(1→6)]<sub>2</sub>-O-α-D-glucopyranosyl-(1→2)-O-β-D-fructofuranoside,

- le lactulose de formule O-β-D-galactopyranosyl-(1→4)-O-β-D-fructofuranose,

- le lactosaccharose de formule O-β-D-galactopyranosyl-(1→4)-O-α-D-glucopyranosyl-(1→2)-O-β-D-fructofuranoside.

12. Composition alimentaire, additif nutritionnel, alicament ou nutraceutique, selon l'une des revendications 8 à 11, caractérisée en ce que les prébiotiques sont choisis parmi les gluco-oligosaccharides (GOS).

13. Composition alimentaire, additif nutritionnel, alicament ou nutraceutique, selon l'une des revendications 8 à 12, caractérisée en ce que la composition de gluco-oligosaccharides (GOS) est la suivante (teneur en matière sèche) :

- fructose : moins de 1%,
- glucose : moins de 4%,
- disaccharides (maltose, leucrose, sacharose) : de 9 à 11%,
- trisaccharides (panose, maltotriose) : de 9 à 11%,

- GOS de degré de polymérisation 4 : de 5 à 7%,
- GOS\* de degré de polymérisation 4 : de 8 à 10%,
- GOS de degré de polymérisation 5 : de 18 à 22%,
- GOS de degré de polymérisation supérieur à 5 : de 36 à 44%,

5 chaque GOS comportant une liaison glycosidique  $\alpha(1\rightarrow2)$  à son extrémité non-réductrice ou portée par l'avant dernier glucose, excepté le GOS\* marqué par un astérisque qui n'en contient pas.

10 14. Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle comprend un ou plusieurs prébiotiques en association avec un véhicule pharmaceutiquement acceptable.

15 15. Composition pharmaceutique selon la revendication 14, caractérisée en ce qu'elle comprend un ou plusieurs prébiotiques choisis parmi les compositions d'oligosaccharides non digestibles comprenant des enchaînements d'oses identiques ou différents, et dont le degré de polymérisation varie entre 2 et 10, et de préférence entre 3 et 8.

20 16. Composition pharmaceutique selon la revendication 14 ou 15, caractérisée en ce que les oses des compositions oligosaccharidiques sont choisis parmi le glucose, le fructose, le galactose, le xylose, le mannose, le rhamnose et le fucose.

17. Composition pharmaceutique selon l'une des revendications 14 à 16, caractérisée en ce que les prébiotiques sont choisis parmi :

25 - les gluco-oligosaccharides (GOS), à savoir des polymères de glucose de formule générale  $[O-\alpha-D\text{-glucopyranosyl}]_n$  où  $n$  est un nombre entier de 2 à 10, et de préférence de 3 à 8, tels que les polymères de formule générale  $[O-\alpha-D\text{-glucopyranosyl-(1}\rightarrow2)] [O-\alpha-D\text{-glucopyranosyl-(1}\rightarrow6)]_n [O-\alpha-D\text{-glucopyranosyl-(1}\rightarrow4)] O-D\text{-glucopyranose}$  où  $n$  est un nombre entier de 1 à 10, et la position de la liaison  $\alpha(1\rightarrow2)$  se situe soit à l'extrémité non réductrice, soit se situe en ramification sur l'avant dernier glucose de la chaîne, ou les polymères de type malto-oligosaccharides de formule générale  $[O-\alpha-D\text{-glucopyranosyl-(1}\rightarrow4)]_n$  où  $n$  est un nombre entier de 2 à 10, ou les isomalto-oligosaccharides de formule générale  $[O-\alpha-D\text{-glucopyranosyl-(1}\rightarrow6)]_n$  où  $n$  est un nombre entier de 2 à 10,

30

- les fructo-oligosaccharides (FOS) de formule générale  $O-\alpha-D\text{-glucopyranosyl-(1}\rightarrow 2\text{)-[O-}\beta\text{-D-fructofuranosyl-(1}\rightarrow 2\text{)]}_n$  ou  $[O-\beta\text{-D-fructofuranosyl-(1}\rightarrow 2\text{)]}_m$  où  $n$  est un nombre entier de 2 à 9, et  $m$  est un nombre entier de 1 à 9,

- les galacto-oligosaccharides de formule générale  $O-\alpha-D\text{-glucopyranosyl-(1}\rightarrow 4\text{)-[O-}\beta\text{-D-galactopyranosyl-(1}\rightarrow 6\text{)]}_n$  où  $n$  est un nombre entier de 2 à 5,

- les xyloligosaccharides de formule générale  $[O-\beta\text{-xylofuranosyl-(1}\rightarrow 4\text{)]}_n$  où  $n$  est un nombre entier de 2 à 9,

- les oligosaccharides de soja tels que le raffinose de formule  $O-\alpha-D\text{-galactopyranosyl-(1}\rightarrow 6\text{)-O-}\alpha\text{-D-glucopyranosyl-(1}\rightarrow 2\text{)-O-}\beta\text{-D-fructofuranoside}$  et le stachyose de formule  $[O-\alpha-D\text{-galactopyranosyl-(1}\rightarrow 6\text{)]}_2\text{-O-}\alpha\text{-D-glucopyranosyl-(1}\rightarrow 2\text{)-O-}\beta\text{-D-fructofuranoside}$ ,

- le lactulose de formule  $O-\beta\text{-D-galactopyranosyl-(1}\rightarrow 4\text{)-O-}\beta\text{-D-fructofuranose}$ ,

- le lactosaccharose de formule  $O-\beta\text{-D-galactopyranosyl-(1}\rightarrow 4\text{)-O-}\alpha\text{-D-glucopyranosyl-(1}\rightarrow 2\text{)-O-}\beta\text{-D-fructofuranoside}$ .

18. Composition pharmaceutique selon l'une des revendications 14 à 17, caractérisée en ce que les prébiotiques sont choisis parmi les gluco-oligosaccharides (GOS).

19. Composition pharmaceutique selon l'une des revendications 14 à 18, caractérisée en ce que la composition de gluco-oligosaccharides (GOS) est la suivante (teneur en matière sèche) :

- fructose : moins de 1%,

- glucose : moins de 4%,

- disaccharides (maltose, leucrose, sacharose) : de 9 à 11%,

- trisaccharides (panose, maltotriose) : de 9 à 11%,

- GOS de degré de polymérisation 4 : de 5 à 7%,

- GOS\* de degré de polymérisation 4 : de 8 à 10%,

- GOS de degré de polymérisation 5 : de 18 à 22%,

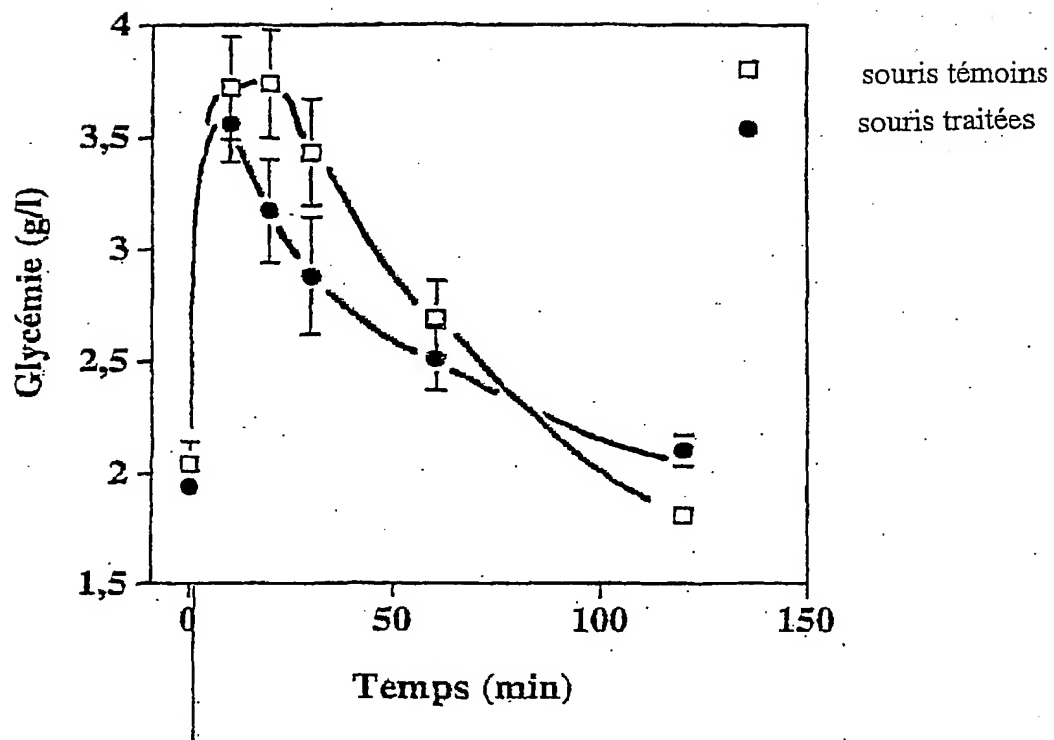
- GOS de degré de polymérisation supérieur à 5 : de 36 à 44%,

chaque GOS comportant une liaison glycosidique  $\alpha(1\rightarrow 2)$  à son extrémité non-réductrice ou portée par l'avant dernier glucose, excepté le GOS\* marqué par un astérisque qui n'en contient pas.

20. Composition pharmaceutique selon l'une des revendications 14 à 19, caractérisée en ce qu'elle se présente sous une forme administrable par voie orale.

5 21. Composition pharmaceutique selon l'une des revendications 14 à 20, caractérisée en ce qu'elle est administrée à raison d'environ 10 à 30 g/jour, jusqu'à environ 100 g/jour dans le cas de l'utilisation de GOS.

Figure 1



injection intra-péritonéale de glucose

2/2

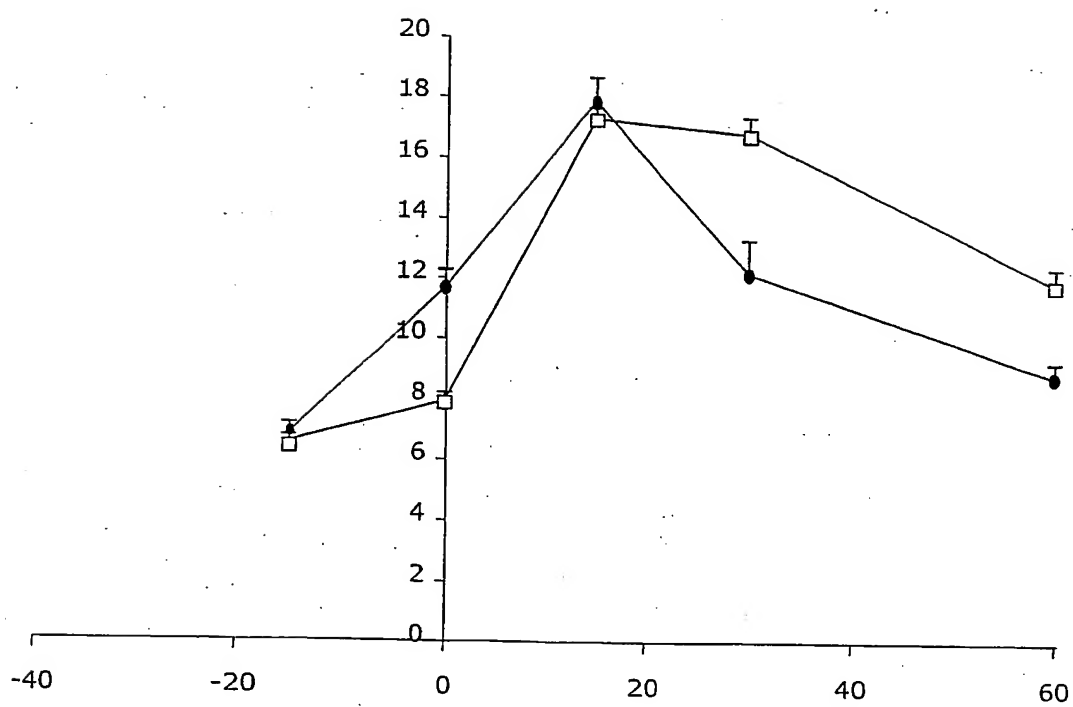


Figure 2



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/03/02705

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/702 A23L1/29 A61P3/04

Rec'd PCT/PTO 14 MAR 2005

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K A23L A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, EMBASE, FSTA, BIOSIS, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE 199 61 182 A (SUEDZUCKER AG) 21 June 2001 (2001-06-21) page 3, lines 27-44	1-21
X	US 5 817 634 A (MEEZAN ELIAS ET AL) 6 October 1998 (1998-10-06) column 5, lines 25-27; claims 1-17	1-21
X	ROBERFROID M B: "FUNCTIONAL FOODS: CONCEPTS AND APPLICATION TO INULIN AND OLIGOFRACTOSE" BRITISH JOURNAL OF NUTRITION, CAMBRIDGE, GB, vol. 87, no. SUPPL 2, May 2002 (2002-05), pages S139-S143, XP009008910	1-21
Y	the whole document abstract	1-21
	-/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*G\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

16 March 2004

Date of mailing of the international search report

31/03/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Luangkhot, N

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/JP03/02705

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 325 872 A (BIOEUROPE) 2 August 1989 (1989-08-02)	8-21
Y	the whole document column 2, lines 16-26; tables 1-9	1-21
Y	CHUNG C ET AL: "Glucooligosaccharides from Leuconostoc mesenteroides B-742, a potential prebiotic" ABSTRACTS OF THE GENERAL MEETING OF THE AMERICAN SOCIETY FOR MICROBIOLOGY, vol. 101, 2001, page 552, XP0009027712 & 101ST GENERAL MEETING OF THE AMERICAN SOCIETY FOR MICROBIOLOGY; ORLANDO, FL, USA; MAY 20-24, 2001 ISSN: 1060-2011 the whole document	1-21
P,A	BOUCHER J ET AL: "Effect of non-digestible gluco-oligosaccharides on glucose sensitivity in high fat diet fed mice." JOURNAL OF PHYSIOLOGY AND BIOCHEMISTRY. SEP 2003, vol. 59, no. 3, September 2003 (2003-09), pages 169-173, XP0009027711 ISSN: 1138-7548 the whole document	1
P,X	EP 1 332 759 A (KYOWA HAKKO KOGYO KK) 6 August 2003 (2003-08-06) the whole document paragraphs '0001!', '0010!', '0135!; claims 1-26	1-21
X	EP 1 156 057 A (KIKKOMAN CORP) 21 November 2001 (2001-11-21) the whole document claims	1-21
X	US 5 981 510 A (INADA SEISUKE ET AL) 9 November 1999 (1999-11-09) the whole document claims	1-21
Y	ROBERFROID M B: "Prebiotics and probiotics: are they functional foods?" THE AMERICAN JOURNAL OF CLINICAL NUTRITION. JUN 2000, vol. 71, no. 6 Suppl, June 2000 (2000-06), pages 1682S-7S ; disc, XP0001180260 ISSN: 0002-9165 the whole document abstract	1-21

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/03/02705

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 19961182	A	21-06-2001	DE 19961182 A1	21-06-2001
			AU 3157501 A	25-06-2001
			CA 2394640 A1	21-06-2001
			WO 0144489 A2	21-06-2001
			EP 1303632 A2	23-04-2003
			JP 2003516757 T	20-05-2003
			US 2003162300 A1	28-08-2003
US 5817634	A	06-10-1998	WO 9420116 A1	15-09-1994
EP 0325872	A	02-08-1989	FR 2626583 A1	04-08-1989
			AT 79903 T	15-09-1992
			CA 1334657 C	07-03-1995
			DE 3874119 D1	01-10-1992
			DE 3874119 T2	07-01-1993
			DK 179490 A	27-07-1990
			EP 0325872 A1	02-08-1989
			ES 2046323 T3	01-02-1994
			WO 8907148 A1	10-08-1989
			GR 3006125 T3	21-06-1993
			JP 2926421 B2	28-07-1999
			JP 3503238 T	25-07-1991
			US 5141858 A	25-08-1992
EP 1332759	A	06-08-2003	EP 1332759 A1	06-08-2003
			JP 2003292444 A	15-10-2003
			US 2003181401 A1	25-09-2003
EP 1156057	A	21-11-2001	JP 2000239293 A	05-09-2000
			AU 760621 B2	22-05-2003
			AU 2323200 A	14-09-2000
			EP 1156057 A1	21-11-2001
			US 6596696 B1	22-07-2003
			WO 0050434 A1	31-08-2000
US 5981510	A	09-11-1999	JP 10287572 A	27-10-1998
			JP 11029484 A	02-02-1999
			US 6242431 B1	05-06-2001

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No

PCT 03/02705

## C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	EP 0 325 872 A (BIOEUROPE) 2 août 1989 (1989-08-02)	8-21
Y	le document en entier colonne 2, ligne 16-26; tableaux 1-9	1-21
Y	CHUNG C ET AL: "Glucooligosaccharides from Leuconostoc mesenteroides B-742, a potential prebiotic" ABSTRACTS OF THE GENERAL MEETING OF THE AMERICAN SOCIETY FOR MICROBIOLOGY, vol. 101, 2001, page 552, XP0009027712 & 101ST GENERAL MEETING OF THE AMERICAN SOCIETY FOR MICROBIOLOGY; ORLANDO, FL, USA; MAY 20-24, 2001 ISSN: 1060-2011 le document en entier	1-21
P,A	BOUCHER J ET AL: "Effect of non-digestible gluco-oligosaccharides on glucose sensitivity in high fat diet fed mice." JOURNAL OF PHYSIOLOGY AND BIOCHEMISTRY. SEP 2003, vol. 59, no. 3, septembre 2003 (2003-09), pages 169-173, XP0009027711 ISSN: 1138-7548 le document en entier	1
P,X	EP 1 332 759 A (KYOWA HAKKO KOGYO KK) 6 août 2003 (2003-08-06) le document en entier alinéas '0001!', '0010!', '0135!; revendications 1-26	1-21
X	EP 1 156 057 A (KIKKOMAN CORP) 21 novembre 2001 (2001-11-21) le document en entier revendications	1-21
X	US 5 981 510 A (INADA SEISUKE ET AL) 9 novembre 1999 (1999-11-09) le document en entier revendications	1-21
Y	ROBERFROID M B: "Prebiotics and probiotics: are they functional foods?" THE AMERICAN JOURNAL OF CLINICAL NUTRITION. JUN 2000, vol. 71, no. 6 Suppl, juin 2000 (2000-06), pages 1682S-7S ; disc, XP0001180260 ISSN: 0002-9165 le document en entier abrégé	1-21

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No

PCT/03/02705

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
DE 19961182	A	21-06-2001	DE 19961182 A1	21-06-2001
			AU 3157501 A	25-06-2001
			CA 2394640 A1	21-06-2001
			WO 0144489 A2	21-06-2001
			EP 1303632 A2	23-04-2003
			JP 2003516757 T	20-05-2003
			US 2003162300 A1	28-08-2003
US 5817634	A	06-10-1998	WO 9420116 A1	15-09-1994
EP 0325872	A	02-08-1989	FR 2626583 A1	04-08-1989
			AT 79903 T	15-09-1992
			CA 1334657 C	07-03-1995
			DE 3874119 D1	01-10-1992
			DE 3874119 T2	07-01-1993
			DK 179490 A	27-07-1990
			EP 0325872 A1	02-08-1989
			ES 2046323 T3	01-02-1994
			WO 8907148 A1	10-08-1989
			GR 3006125 T3	21-06-1993
			JP 2926421 B2	28-07-1999
			JP 3503238 T	25-07-1991
			US 5141858 A	25-08-1992
EP 1332759	A	06-08-2003	EP 1332759 A1	06-08-2003
			JP 2003292444 A	15-10-2003
			US 2003181401 A1	25-09-2003
EP 1156057	A	21-11-2001	JP 2000239293 A	05-09-2000
			AU 760621 B2	22-05-2003
			AU 2323200 A	14-09-2000
			EP 1156057 A1	21-11-2001
			US 6596696 B1	22-07-2003
			WO 0050434 A1	31-08-2000
US 5981510	A	09-11-1999	JP 10287572 A	27-10-1998
			JP 11029484 A	02-02-1999
			US 6242431 B1	05-06-2001